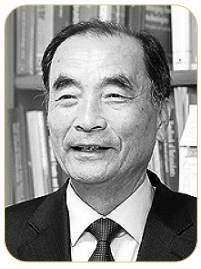
*Akkermansia muciniphila*의 생리적 특성과 Probiotics으로서 가치

Physiological Characteristics of *Akkermansia muciniphila* and Its Value as Probiotics.

신동화*

전북대학교 식품공학과(명예교수)
Department of Food Science and Technology, Jeonbuk National University



신 동 화

Correspondence to
Department of Food Science and Technology, Jeonbuk National University
+82 10 5280 2570
dhshin@jbnu.ac.kr

서론

인간의 위장관 내에 상주하는 약 100조 마리에 이르는 미생물 군집인 '장내 마이크로바이옴(Gut Microbiota)은 소화 보조, 영양소 생성, 외래 병원균 방어, 면역계 및 내분비계의 항상성 유지에 필수적인 역할을 담당하여 인체의 '제2의 장기'로 인식되고 있다 (1, 2). 과거의 마이크로바이옴 연구가 주로 질환군과 대조군 사이의 미생물 다양성이나 특정 균총의 비율 변화를 관찰하는 연구 수준에 머물렀다면, 현재의 연구 영역은 질병의 발병 기전과 직접적으로 연관된 특정 기능성 핵심 균주를 발굴하고 이를 치료제나 기능성 식품 소재로 이용하는 등 인과관계 규명 및 생리 의학적 중심으로 연구 영역이 바뀌고 있다 (1, 2).

이러한 연구 경향에서 차세대 공생 미생물로 근래 새롭게 주목받은 미생물이 바로 Verrucomicrobia 문에 속하는 *Akkermansia muciniphila*이다 (1, 2). 2004년 네덜란드 바헤닝언 대학교의 Willem de Vos 교수 연구팀에 의해 인간 분변에서 최초로 분리 및 동정 된 이 균주는 건강한 성인의 전체 장내 미생물 군집 중 약 1%~5%를 차지하는 주요 우점균이다 (2). *A. muciniphila*가 학계와 식품 산업계의 특별한 관심을 받는 이유는, 대다수의 장내 미생물이 외부에서 섭취한 식이섬유나 다당류에 의존하여 증식하는 것과 달리, 숙주가 스스로 분비하는 장 점막층의 주성분인 점액질(Mucin)을 주된 영양원으로 삼아 생존할 수 있는 고도로 분화된, 독특한 영양학적 특성이 있기 때문이다 (3).

최근 축적된 수많은 동물 실험과 역학 조사, 그리고 초기 임상시험 데이터들은 일관되게 *A. muciniphila*의 존재가 인체의 건강 상태와 정비례 관계에 있음을 밝히

고 있다 (1, 2). 특히 대사증후군, 비만, 제2형 당뇨병, 비알코올성 지방 간질환(NAFLD) 환자는 물론이고, 염증성 장 질환(IBD) 및 특정 암 환자군의 장내에서는 이 균주의 비율이 정상 대조군에 비해 유의미하게 급감해 있음이 확인되었다 (4). 이는 *A. muciniphila*의 감소가 단순한 질병의 결과가 아니라, 장벽 붕괴 및 만성 전신 염증을 유발하는 직접적인 원인 인자일 수 있음을 시사하는 중요한 증거이다 (4).

따라서 이 총설에서는 *A. muciniphila*의 독특한 생태학적 · 생리적 특성과 산소 내성 메커니즘을 검토하고, 이 균의 외막 단백질인 Amuc_1100과 대사체인 단쇄지방산(SCFA)을 중심으로 한 분자 생물학적 작용 기전과 함께 지금까지 밝혀진 비만 및 대사 질환, 면역계 염증성 질환과의 관계를 검토하고자 한다. 아울러 종양학 분야에서 이 균이 가지는 기능적 유효성을 검토하면서 생균의 한계를 극복한 저온 살균(Pasteurized) 기반 Postbiotics의 상용화 가능성과 유럽식품안전청(EFSA) 등의 글로벌 규제 동향을 밝혀 향후 안전성이 확보된 차세대 맞춤형 마이크로바이옴 식품 소재 개발을 위한 전략적 시사점을 제시하고자 한다.

본론

1. 생태학적 및 생리적 특성

*Akkermansia muciniphila*는 그람 음성의 타원형 간균으로, 운동성이 없으며 아포를 형성하지 않는 공생 미생물이다 (2). 이 균주의 가장 두드러진 생리적 특징은 장벽의 Goblet cell(술잔세포-호흡기 및 점막 세포)에서 분비되는 고분자 당단백질인 점액질을 유일한 탄소원 및 질소원으로 이용할 수 있는 절대적 점액 분해(Mucin-degrading) 능력을 갖추었다는 점이다 (2, 4). 일반적인 프로바이오틱스 균주들이 숙주가 섭취하는 난소화성 식이섬유(Prebiotics)의 유입량에 따라 장내 생착률이 달라지는 반면, *A. muciniphila*는 외부 영양공급이 장기간 차단되는 기아 상태나 극단적인 식이 변화 속에서도 장 점막층 자체를 영양소로 삼아 안정적으로 군집을 유지할 수 있는 생태학적 항상성을 나타낸다 (2, 4).

여기서 주목해야 할 점은 점액 분해 활동과 숙주 항상성 유도 사이의 역설적 결합 기전이다 (2, 4). 화학적 관점에서 볼 때 *A. muciniphila*가 분비하는 다양한 점액 분해 효소(Glycoside hydrolase, Sulfatase, Protease 등)는 장벽을 보호하는 점액층을 파괴하는 것처럼 보일 수 있다 (2, 4). 그러나 실제로는 이 대사 과정에서 점액질의 복잡한 글리칸 사슬이 분해되면서 Acetate, Propionate과 같은 대사 부산물이 방출되고, 이는 상피 세포층 바로 아래에 존재하는 술잔세포의 증식과 *MUC2* 유전자의 발현을 강력하게 자극하는 양성 피드백(Positive feedback)을 유도한다 (3, 5). 즉, 장벽 점액의 지속적인 분해와 재합성 회전율을 촉진함으로써 결과적으로 점막층의 두께를 더욱 두껍고 견고하게 유지하고, 병원성 세균이 상피세포에 직접 접촉하는 것을 원천 차단하는 핵심 방어벽 역할을 하고 있다 (3, 5).

또한, 초기 연구에서 *A. muciniphila*는 산소가 전혀 없어야만 생존할 수 있는 엄격한 절대 혐기성 균주로 분류되었으나, 최근의 기능 유전체학 분석 및 미세 배양 실험을 통해 장 상피 세포와 점막층 접경 지역에서 발생하는 미세한 산소 유입 환경에 저항할 수 있는 독특한 산소 내성(Oxygen tolerance)이 있음이 증명되었다 (4). 이 균주는 게놈 내에 Cytochrome bd oxidase 및 Catalase, Superoxide dismutase(SOD) 유사 유전자를 발현하여 상피세포로부터 확산하는 미세 산소전자를 소비하여 물로 환원시키는 방식으로 제거한다 (4, 6). 이러한 Microaerophilic 적응 능력은 *A. muciniphila*가 혈관과 인접하여 산소 분압이 상대적으로 높은 장 점막 결합 구역에 안정적으로 정착하여 숙주의 상피세포 및 면역 세포와 실시간으로 긴밀한 분자적 신호를 교환할 수 있도록 만드는 진화론적 원동력이 되고 있다 (4, 6).

2. 분자적 작용 기전

*A. muciniphila*가 숙주의 전신 대사 및 면역계에 미치는 유익한 영향은 크게 세포 외막 단백질에 의한 직접적인 신호 전달과 점액 대사 부산물로 생성되는 단쇄지방산(SCFA) 및 세포 외 소포체(Extracellular Vesicles, EVs)에 의한 간접 조절 기전의 두 가지 핵심 축으로 설명된다 (1, 2). 이를 구분하여 설명하면 첫째, 장벽 무결성(Gut Barrier Integrity)의 직접적 강화 기전이다 (1, 2). *A. muciniphila*의 외막에 존재하는 대표적인 열 안정성 필루스를 구성하는 유사 단백질인 Amuc_1100(*A. muciniphila* 외벽에 존재하는 단백질)은 숙주의 장 상피세포 표면의 Toll-like Receptor 2(TLR2) 수용체와 고도의 친화력으로 결합한다 (5, 7). 이 결합은 상피세포 내부의 신호전달경로를 활성화하여, 세포 간의 틈새를 메워주는 밀착연접(Tight junction) 핵심 단백질인 Occludin, Claudin-1, 그리고 ZO-1(Zonula occludens-1)의 유전자 발현 및 세포막으로의 재배치를 조절한다 (5, 7).

알려진 대사 질환의 원인 중 하나는 과도한 육류중심의 식이와 스트레스로 인해 이 밀착연결이 느슨해지는 '장 누수 증후군(Leaky Gut Syndrome)이다 (7). 장 누수가 발생하면 장내 병원균 유래 독소인 지질다당류(LPS)가 혈관으로 유입되어 만성적인 대사성 내독소혈증(Metabolic endotoxemia)을 유발하고, 이는 간과 지방 조직에서 인슐린 저항성을 일으킨다 (7). Amuc_1100 단백질은 장벽을 촘촘하게 물리적으로 봉쇄함으로써 혈중 LPS 농도를 유의미하게 감소시키고, 전신성 만성 염증의 연결고리를 끊어내는 중추적 역할을 한다 (7).

다음은 대사 신호 전달 물질 생성 및 호르몬 조절 축 활성화이다 (1, 2). *A. muciniphila*가 점액을 분해하는 과정에서 대량으로 생산 · 분비하는 아세트산과 프로피온산은 단순한 미생물의 분비물이 아니라 숙주의 대사를 조절하는 핵심 신호 물질이다 (3, 6). 장관 내로 분비된 프로피온산은 장 상피 내분비 세포인 L-세포(L-cell) 표면의 G 단백질 결합 수용체인 GPR41 및 GPR43과 결합한다 (3, 6). 이 신호 자극은 인슐린 분비를 강력히 촉진하고 췌장 beta-세포를 보호하며, 중추신경계에 작용하여 식욕을 억제하는 호르몬인 GLP-1(Glucagon-like peptide-1)과 포만감을 유도하는 PYY(Peptide YY)의 방출을 직접 유도한다 (3, 6). 최근 비만 및 당뇨 치료제로 전 세계적인 주목을 받는 약물들이 GLP-1 유사체라는 점을 고려할 때, *A. muciniphila*는 인체 내부에서 천연 GLP-1 분비를 상시 자극하는 '내인성 대사 촉진제'로 기능성이 있다 (3, 6). 또한, 이 균주가 분비하는 세포 외 소포체(EVs)는 장벽을 통과하여 전신으로 순환하며 지방 조직의 갈색

표 1. 주요 질환 모델에서 *A. muciniphila*의 분자 표적 및 임상 기능

대상 질환군	주요 작용 기전 및 분자 표적 경로	임상적 의의 및 기능적 표현형
비만 및 대사증후군	• 간 내 지방 합성 유전자(*SREBP-1c, FAS*) 하향 조절 • 미토콘드리아 UCP-1 발현 유도로 갈색지방화 촉진 • 단쇄지방산 매개 전신 에너지 소비 활성화 (1, 3, 7)	• 백색지방량 감소 및 체중 증가 억제 • 인슐린 저항성 지표 및 혈중 지질 프로파일 개선 (1, 3, 7)
제2형 당뇨병	• 소포체 스트레스 완화 및 이자 세포 보호 • L-cell 자극을 통한 내인성 GLP-1 분비 극대화 • Amuc_1409 단백질에 의한 장 줄기세포 조절 및 재생 (3, 6)	• 공복 혈당의 유의미한 감소 • 당화혈색소(HbA1c) 수치의 하향 안정화 유도 (3, 6)
염증성 장 질환 (IBD)	• 대장 점막 내 전염증성 대식세포 침윤 차단 • NF-κB 억제를 통한 TNF-α, IL-6 등 분비 차단 • 조절 T세포 분화 유도 및 IL-10 방출 촉진 (2, 5, 8)	• 장벽 무결성 조절을 통한 장 누수 차단 • 대장염 모델에서 대장 길이 축소 방지 및 조직 손상 복구 (2, 5, 8)
종양학 및 암 치료	• 면역관문억제제 투여 시 장내 수지상세포 자극 • IL-12 분비 촉진을 통한 종양 침윤성 CD8+ T세포 활성화 • 장-종양 축 면역 미세환경 리프로그래밍 (2, 3, 8)	• 항암제 비반응성 환자를 반응성으로 전환하는 면역 바이오마커 • 흑색종, 폐암 모델에서 암 치료 효율 향상 (2, 3, 8)

지방화(Browning)를 유도하여 에너지 소비를 촉진하고, 간 내 지방 합성을 억제하는 분자 표적 경로를 활성화한다 (4, 8).

3. 질환별 치료 잠재성

*A. muciniphila*의 정밀한 분자 기전은 다양한 난치성 및 만성 질환 모델에서 혁신적인 치료 잠재성을 입증하는 기반이 된다 (1, 2). 아래 표 1은 질환군별 구체적인 분자 표적과 기능적 표현형을 종합한 결과이다 (1, 2).

표 1에서 보는 바와 같이 비만 및 대사증후군 분야에서 *A. muciniphila*는 간에서 지방산 합성을 주도하는 핵심 전사 인자인 SREBP-1c(**S**terol **R**egulatory **E**lement-**B**inding **P**rotein **1c**)와 FAS(Fatty Acid Synthase) 발현을 억제하고 미토콘드리아의 짝풀림 단백질-1(UCP-1) 발현을 유도하여 잉여 에너지를 열로 발산시키는 대사적 리모델링을 주도한다 (1, 7). 제2형 당뇨병 모델에서는 당뇨 환자의 만성적인 당 독성으로 유발되는 간 및 췌장의 소포체 스트레스를 차단하고 인슐린 감수성을 회복시킨다 (3, 6). 특히 최신 연구에 따르면 *A. muciniphila*에서 분비되는 유효 단백질 중 하나인 Amuc_1409(세포부착 신호 전달 단백질)는 장 줄기세포(Intestinal Stem Cell)의 신호 전달을 정밀하게 조절하여 장 상피세포의 분화와 재생을 촉진하는 인자로 기능하는 것이 확인되었다 (3, 6).

면역학적 관점에서 궤양성 대장염 및 크론병을 포함하는 염증성 장 질환(IBD)의 경우, *A. muciniphila*는 장내 면역 세포의 비정상적인 과활성화를 제어한다 (2, 5, 8). 대장염 마우스 모델에 이 균주를 투여했을 때, 염증성 사이토카인의 혈중 및 조직 내 농도가 급격히 감소했지만, 면역 반응의 브레이크 역할을 하는 조절 T세포(Treg)의 분화와 이들이 분비하는 항염증성 사이토카인인 IL-10의 발현은 증가하였다 (2, 5, 8). 이는 이 균주가 단순한 영양학적 유익균 기능을 넘어 고도의 면역 조절 능력을 보유하고 있음을 확인하고 있다 (2, 5, 8).

가장 혁신적인 발견은 종양학 분야에서 이루어졌다 (2, 3, 8). 면역항암제인 Anti-PD-1 치료에 우수한 반응을 보인 환자들의 장내 미생물 군집 구조를 분석한 결과 *A. muciniphila*의 균체 수가 압도적으로 높았으며, 치료 효과가 없었던 환자의 분변을 이식받은 무균 마우스에 *A. muciniphila*를 단독 경구 투여하는 것만으로도 면역항암제의 종양 억제 효과가 극적으로 회복됨이 관찰되었다 (2, 3, 8). 이는 균주가 장내 수지상세포를 자극하여 인터루킨-12(IL-12)의 분비를 유도하고, 결과적으로 암세포를 직접 타격하는 CD8+ 세포독성 T세포의 종양 조직 내 침윤 및 활성도를 전신적으로 끌어올리기 때문이다 (2, 5, 8).

4. 포스트바이오틱스로서의 안전성 및 규제 동향

*A. muciniphila*의 뛰어난 임상적 효능에도 불구하고, 산업적 상용화에는 검토할 사항이 많았다 (4). 이 균주는 산소에 극도로 취약한 미호기성/혐기성 균주이므로 대량 배양 과정에서 엄격한 무산소 조건을 유지해야 하며, 동결 건조 및 제품 유통 과정에서 생존율이 급격히 저하된다는 약점이 있다 (4). 또한, 그람 음성균 특성상 세포벽에 내독소인 LPS를 보유하고 있어, 면역력이 극도로 저하된 환자에게 생균 상태로 대량 투여할 때 발생할 수 있는 잠재적 패혈증이나 전신 감염 위험에 대한 안전성 논란이 지속해서 제기되어 왔다 (4).

이러한 한계를 완벽하게 극복하려는 방법이 바로 저온 살균(Pasteurization) 공정을 거친 살균된 미생물을 이용하는 '포스트바이오틱스(Postbiotics)' 기술이다 (4). 무작위 배정 이중맹검 임상시험 결과에 따르면, 과체중 및 대사증후군 환자들에게 생균 상태의 *A. muciniphila*와 70 ℃에서 30분간 저온 살균한 균주를 각각 투여하여 비교 분석한 결과, 놀랍게도 저온 살균된 균주를 섭취한 그룹이 생균 섭취 그룹에 비해 대사증후군 개선 효과(인슐린 저항성 감소, 혈중 콜레스테롤 저하, 전신 염증 마커 감소)가 동등하거나 오히려 유의미하게 높은 것이 확인되었다 (1).

이러한 역설적인 유효성 우위의 분자적 원인은 살균 공정 시 발생하는 구조적 변화에 있다 (1, 5). 저온 살균(70 ℃) 과정은 균주를 사멸시키면서도 표면의 핵심 유효 성분

인 Amuc_1100 단백질의 3차원 입체 구조를 파괴하지 않고 그대로 유지한다 (1, 7). 반면, 생균의 물리적 장벽 역할을 하던 불필요한 세포막 결합 다당류 구조물들이 열에 의해 적절히 파괴 · 제거됨으로써, 핵심 활성 단백질인 Amuc_1100이 숙주 장 상피세포의 TLR2 수용체에 접근하여 결합할 수 있는 충돌 빈도와 노출도가 극대화되는 것이다 (7). 또한 살균 과정에서 세포 내부에 존재하던 유익한 대사체와 세포 외 소포체들이 외부로 방출되어 장관 내 흡수율이 높아지는 장점도 작용한다 (2, 5).

이러한 임상적 데이터와 생균 대비 완벽한 안전성(감염 리스크 제어, 유통기한 및 제형 안정성 확보)을 바탕으로 규제 기관의 승인도 급물살을 타고 있다 (1, 4). 유럽식품안전청(EFSA)은 저온 살균된 *A. muciniphila*를 신소재 식품(Novel Food)으로 최종 승인하였으며, 이는 글로벌 마이크로바이옴 산업계에서 기능성 식품 및 의약품 소재(Pharmabiotic)로서 공식적인 상용화의 물꼬를 트는 기점이 되었다 (3, 4). 미국 식품의약국(FDA) 등에서도 해당 포스트바이오틱스 소재의 안전성 가이드라인을 바탕으로 허가 가능성을 검토하고 있어, 향후 유통 및 제형의 한계를 극복한 대중적 건강기능식품 및 메디컬 푸드로의 시장 진입이 긍정적으로 검토되고 있다 (3, 4).

결론

*A. muciniphila*는 장 상피세포의 물리적 방어벽을 강화하는 수문장이자 장-대사-면역 축(Gut-Metabolism-Immune Axis)의 네트워크를 정밀하게 조절하는 핵심 바이오마커이다 (1, 2). 이 균주는 숙주와의 오랜 진화적 공생 관계를 통해 획득한 독특한 점액 대사 기전과 외막 단백질 신호 전달을 활용하여 만성 대사 질환의 근원인 장누수와 내독소혈증을 치료하고, 현대 의학의 난제인 난치성 암 치료의 면역 반응성을 높이는 임상적 잠재성을 보여주고 있다 (1, 2). 특히 생균의 한계를 극복한 저온 살균 포스트바이오틱스의 성공적인 상용화와 글로벌 규제 승인은 공생 미생물을 활용한 차세대 식품 및 의약 원료 개발의 가능성을 제시하였다 (1, 2).

그러나 *A. muciniphila*가 진정한 개인 맞춤형 미생물 치료제이자 대중적인 기능성 식품 소재로 자리 잡기 위해서는 향후 해결해야 할 과제들이 있다 (1, 2). 첫째, 균주 수준의 유전적 다양성(Strain-specific functional diversity)에 대한 심층 규명이 필요하다 (2, 4). 인간의 장내에서 분리되는 *A. muciniphila*는 유전적 고정체가 아니며, 서식 환경과 숙주의 인종 · 식이 습관에 따라 게놈 구조와 외막 단백질의 발현 양상이 서로 다른 여러 하위 계통(Phylogroup)이 있다는 것이 밝혀지고 있다 (2, 4). 따라서 특정 질환이나 건강 증진 목적에 최적의 효능을 내는 '우수 균주'를 선별하기 위한 유전체-대사체 통합 분석이 선행되어야 한다 (2, 4). 둘째, 숙주의 기저 미생물 군집 네트워크 및 식이 환경(Dietary landscape)에 따른 반응성 편차를 극복해야 한다 (1, 4). 숙주 개인의 평소 폴리페놀 섭취량이나 장내 점액 분비 능력에 따라 *A. muciniphila*나 포스트바이오틱스의 효능이 다르게 나타나거나 편차가 있을 수 있으므로 먹는 음식과 식이 형태 등 시너지 효과를 낼 수 있는 병용 미생물 칵테일 전략 수립을 위한 대규모 학제 간 연구 및 식이 시 안전성 평가가 우선 되어야 할 것이다 (1, 4).

앞으로 종합연구 결과로 안전성 검증이 과학적으로 확인되면 *A. muciniphila*는 만성 난치성 질환을 극복하고 식품의 기능성 범위를 한 단계 끌어올리는 마이크로바이옴 기반 정밀 보건 의료의 한 축을 이룰 것이다 (1, 4).

참고 문헌

1. Depommier C, Formentini V, De Vos WM, Cani PD. Pasteurised *Akkermansia muciniphila* increases beneficial effects on glucose tolerance and insulin sensitivity in humans: A randomized pilot study. *Gastroenterology*157: 1123–1132 (2019).

2. Han H, Xiong H, Liu Z, et al. Pasteurized *Akkermansia muciniphila*Timepie001 ameliorates DSS-induced ulcerative colitis in mice by alleviating intestinal injury and modulating gut microbiota. *Frontiers in Microbiology*16: 1542522 (2025).

3. Han Y. Insights into the functions, characteristics, and mechanisms of disease-related proteins from *Akkermansia muciniphila*: A review. *Microorganisms*14: 820 (2026).

4. Ioannou A, Berkhout MD, Geerlings SY, Belzer C. *Akkermansia muciniphila*: Biology, microbial ecology, host interactions and therapeutic potential. *Nature Reviews Microbiology*23: 162–177 (2025).

5. Joshi A. Examining the use of *Akkermansia muciniphila*as a promising mitigation for metabolic disorders. *Medical Research Archives*13: 7234 (2025).

6. Kang EJ, Kim JH, Kim YE, et al. The secreted protein Amuc_1409 from *Akkermansia muciniphila*improves gut health through intestinal stem cell regulation. *Nature Communications*15: 2983 (2024).

7. Vorontsov AI. Collecting the evidence: Mechanistic insights into *Akkermansia muciniphila*'s impact on aging and systemic inflammation. *Gut Microbes*18: e12867784 (2026).

8. Wang L, Tang L, Feng Y, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila*or the pasteurised bacterium blunts colitis associated tumourigenesis by modulation of CD8+ T cells in mice. *Gut*69: 1988–1997 (2020).